

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Januar 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/04207 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C08L 5/08**,
C08B 37/08, A61K 7/00, 47/36, 31/722, A23L 1/056,
A61L 15/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06162

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. Juli 2000 (01.07.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 32 075.6 12. Juli 1999 (12.07.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **COGNIS DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE];
Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHÄFER, Gisbert**

[DE/DE]; Annaweg 10, D-89165 Dietenheim (DE).
HOLZER, Josef [DE/DE]; Adalbert-Stifter-Strasse 8,
D-89257 Illertissen (DE). **SANDER, Andreas** [DE/DE];
Karlsbader Strasse 19, D-89257 Illertissen (DE). **HEILE-
MANN, Andrea** [DE/DE]; Mahdanweg 1, D-89171
Illerkirchberg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/04207 A1

(54) Title: PREPARATIONS CONTAINING NO CROSS-LINKING AGENTS

(54) Bezeichnung: VERNETZERFREIE ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to preparations that are free of cross-linking agents. Said preparations are obtained by adding precipitating agents to aqueous solutions or homogenized suspensions of chitosanes and then dehydrating said solutions or suspensions. The invention also relates to a method for producing the inventive preparations and to their use as cosmetic agents, medicaments and medical products and foods.

(57) Zusammenfassung: Vorgeschlagen werden vernetzerfreie Zubereitungen, dadurch erhältlich, daß man wässrige Lösungen oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen mit Fällungsmitteln versetzt und anschließend entwässert, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als kosmetische Mittel, als Heilmittel und Medizinprodukte und als Lebensmittel.

Vernetzerfreie Zubereitungen

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Biopolymere und betrifft vernetzerfreie Zubereitungen, die man durch Fällung und anschließender Entwässerung von Chitosanen erhält sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Stand der Technik

Aus der japanischen Patentanmeldung **JP-A2 Hei 6/048 917** (Nagawa) sind Schönheitspackungen mit Chitosan als aktiver Komponente sowie organischen Säuren und Kollagen als weitere Bestandteile bekannt. Gegenstand der japanischen Patentanmeldung **JP-A2 Hei 4/275 207** (Nitta Gelatin) sind feuchtigkeitsbindende Zusätze zu hautkosmetischen Mitteln, bei denen es sich um pulverförmige Mischungen von Chitosan und Kollagen handelt. Die europäische Patentanmeldung **EP A2 627 225** (Hüls) beschreibt Superabsorbentien aus mit Säure umgesetzten Chitosanen, die in Form eines Pulvers vorliegen.

Aus der deutschen Patentanmeldung **DE-A1 196 43 066** (Henkel) sind kollagenfreie kosmetische Zubereitungen bekannt, die durch Vernetzung von kationischen Biopolymeren mit Diisocyanaten und/oder Dialdehyden hergestellt werden. Das US-Patent **US 5,322,935** (AlliedSignal Inc.) beschreibt hochporöse, vernetzte Körper von Stickstoff enthaltenden Polymeren sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Bei diesem Verfahren wird ein Stickstoff enthaltendes Polymer zunächst in Wasser oder einer wässrigen Säure gelöst, dann mittels einer anionischen Salzlösung ionisch vernetzt, um abschließend mittels Vernetzungsmitteln kovalent vernetzt zu werden. Als Vernetzungsmittel werden hier beispielsweise Dialdehyde und aromatische sowie aliphatische Diisocyanate genannt. Die internationale Anmeldung **WO 96/20015** (Kimberly-Clark) beschreibt wasserquellbare, wasserunlösliche Chitosansalze mit einer definierten Absorptionskapazität bei externer Druckbelastung, die durch Vernetzung hergestellt werden können. In der japanischen Patentanmeldung **JP-A2 03165775** (Katakura Chikkarin Co.) wird die Herstellung von N-Succinyl-Chitosanen in Form eines multiporösen Schwammes oder Films durch Vernetzung mit Hexamethyldiisocyanat beschrieben. Diese Schwämme oder Filme eignen sich als prosthetisches Material für Wundauflagen, künstliche Blutgefäße oder blutstillende Auflagen. Das europäische Patent **EP-B1 663 212** (Hydromer Inc.) beschreibt Gele, die durch Vernetzung von Chitosan mit Polyvinylpyrrolidon erhalten werden.

Allen Produkten des Standes der Technik ist gemeinsam, daß der Verbund der Biopolymere durch chemische Vernetzung von reaktiven Zentren der Biopolymere erreicht wird. In der Regel werden zu diesem Zweck bifunktionelle Reagentien, wie beispielsweise Dialdehyde oder Diisocyanate eingesetzt. Da die vollständige Umsetzung dieser chemischen Vernetzer in der Regel nicht vorausgesetzt werden kann, verbleiben unter Umständen Reste dieser Vernetzer im Produkt. Dies kann, insbesondere bei Zubereitungen, die längere Zeit auf der Haut verbleiben, wie kosmetische Mittel oder Heilmittel, insbesondere Masken, oder Wundauflagen, Irritationen oder Allergien verursachen. Dies ist insbesondere bei Wundauflagen, die auf bereits gereizte oder geschädigte Haut aufgelegt werden, von großem Nachteil. Darüber hinaus ist durch den Zusatz dieser chemischen Vernetzer die biologische Abbaubarkeit beeinträchtigt.

Weiterhin können mit den üblichen chemischen Vernetzern vernetzte Produkte nicht als Lebensmittel oder Nahrungsergänzungsmittel oder als Drug Carrier für orale Applikationen verwendet werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat somit darin bestanden, vernetzerfreie Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die vergleichbare Eigenschaften, wie bekannte, unter Einsatz von Vernetzern hergestellte Zubereitungen haben. Insbesondere soll eine dreidimensionale Struktur, in Form eines Blocks, eines Vlieses oder einer Maske herstellbar sein. Besondere Beachtung finden hierbei Eigenschaften wie mechanische Stabilität in trockenem wie im nassem Zustand, Quellbarkeit als auch Kompatibilität mit weiteren möglichen Inhaltsstoffen. Des weiteren sollte die Herstellung einfach und je nach den gewünschten Eigenschaften des Endproduktes variabel sein. Wünschenswert ist weiterhin eine biologische Abbaubarkeit der Produkte.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind vernetzerfreie Zubereitungen, dadurch erhältlich, daß man wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen mit Fällungsmitteln versetzt und anschließend entwässert.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die so erhältlichen Zubereitungen gegenüber bekannten, vernetzerhaltigen Zubereitungen vergleichbare Eigenschaften aufweisen. Insbesondere sind mit den erfindungsgemäßen Zubereitungen dreidimensionale Strukturen, wie Blöcke, Vliese oder Masken, herstellbar, die hinsichtlich ihrer mechanischen Stabilität, Elastizität, ihrer Quellbarkeit, ihres Wasseraufnahmevermögens sowie ihrer Kompatibilität mit weiteren Inhaltsstoffen mit den Produkten des Stand der Technik vergleichbar sind. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen wei-

sen zudem eine hohe Hautverträglichkeit auf und sind biologisch abbaubar. Darüber hinaus sind sie technisch einfach herstellbar.

Die mechanische Stabilität der erfindungsgemäßen Zubereitungen, gemessen als Zugfestigkeit beim Bruch nach DIN 53 571, Probekörper B, liegt im Bereich von 10 und 1000 mN/mm², bevorzugt im Bereich von 50 bis 200 im trockenen Zustand und zwischen 10 und 500, bevorzugt zwischen 30 und 100 mN/mm² im nassen Zustand. Die Elastizität bestimmt als Dehnung beim Bruch (Methode nach DIN 53 571, Probekörper B) in % liegt zwischen 1 und 50, insbesondere zwischen 5 und 20 % im trockenen Zustand.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen haben eine Wasseraufnahmefähigkeit von mindestens 5 g Wasser / g Produkt, insbesondere von mindestens 15 g Wasser / g Produkt. Zur Bestimmung der Wasseraufnahme wird das Material mit entionisiertem Wasser befeuchtet und ausgewogen.

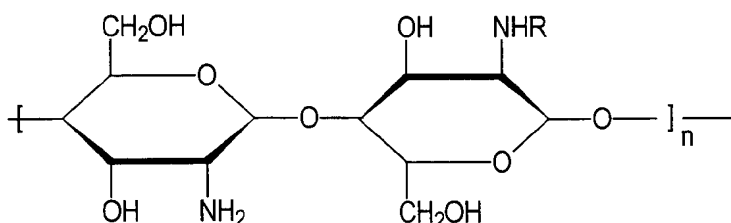
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung vernetzfreier Zubereitungen, bei dem man wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen mit Fällungsmitteln versetzt und anschließend entwässert.

Im Gegensatz zur chemischen Vernetzung beruht das vorliegende Verfahren auf der Erkenntnis, daß es durch die Zugabe der Fällungsmittel zu einer Verschiebung des pH-Wertes kommt, welche eine teilweise oder vollständige Ausfällung und gleichzeitig eine physikalische Vernetzung des Biopolymers zur Folge hat. Im Gegensatz zur chemischen Vernetzung kommt die Vernetzung der Fasern hierbei nicht durch kovalente Bindungen zustande, sondern vermutlich aufgrund von Ionenpaarbildung, elektrostatischer Anziehung sowie mechanischer Verzwirbelung der Fasern.

Als vernetzfrei im Sinne der vorliegenden Anmeldung ist somit zu verstehen, daß die mechanische Stabilität der Zubereitung vorrangig durch physikalische Vernetzung zustande kommt, insbesondere daß keine chemischen Vernetzer, wie bi- bzw. multifunktionale Reagenzien (beispielsweise Dialdehyde oder Diisocyanate) zur Vernetzung eingesetzt werden.

Chitosane

Chitosane stellen Biopolymere dar und werden zur Gruppe der Hydrokolloide gezählt. Chemisch betrachtet handelt es sich um partiell deacetylierte Chitine unterschiedlichen Molekulargewichtes, die den folgenden – idealisierten – Monomerbaustein enthalten:



Im Gegensatz zu den meisten Hydrokolloiden, die im Bereich biologischer pH-Werte negativ geladen sind, stellen Chitosane unter diesen Bedingungen kationische Biopolymere dar. Die positiv geladenen Chitosane können mit entgegengesetzt geladenen Oberflächen in Wechselwirkung treten und werden daher in kosmetischen Haar- und Körperpflegemitteln sowie pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt (vgl. **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Ed., Vol. A6, Weinheim, Verlag Chemie, 1986, S. 231-232**). Übersichten zu diesem Thema sind auch beispielsweise von B. Gesslein et al. in **HAPPI 27, 57 (1990)**, O. Skaugrud in **Drug Cosm. Ind. 148, 24 (1991)** und E. Onsoyen et al. in **Seifen-Öle-Fette-Wachse 117, 633 (1991)** erschienen. Zur Herstellung der Chitosane geht man von Chitin, vorzugsweise den Schalenresten von Krustentieren aus, die als billige Rohstoffe in großen Mengen zur Verfügung stehen. Das Chitin wird dabei in einem Verfahren, das erstmals von Hackmann et al. beschrieben worden ist, üblicherweise zunächst durch Zusatz von Basen deproteiniert, durch Zugabe von Mineralsäuren demineralisiert und schließlich durch Zugabe von starken Basen deacetyliert, wobei die Molekulargewichte über ein breites Spektrum verteilt sein können. Entsprechende Verfahren sind beispielsweise aus **Makromol. Chem. 177, 3589 (1976)** oder der französischen Patentanmeldung **FR 2701266 A** bekannt. Vorzugsweise werden solche Typen eingesetzt, wie sie in den deutschen Patentanmeldungen **DE 4442987 A1** und **DE 19537001 A1** (Henkel) offenbart werden und die ein durchschnittliches Molekulargewicht von 10.000 bis 5.000 000 Dalton, insbesondere 10.000 bis 500.000 bzw. 800.000 bis 1.200.000 Dalton aufweisen und/oder eine Viskosität nach Brookfield (1 Gew.-%ig in Glycolsäure) unterhalb von 30.000 mPas, einen Deacetylierungsgrad im Bereich von 80 bis 88 % und einem Aschegehalt von weniger als 0,3 Gew.-% besitzen. Neben den Chitosanen als typischen kationischen Biopolymeren kommen im Sinne der Erfindung auch derivatisierte Chitosane in Betracht, bei denen der kationische Charakter durch die Derivatisierung erhalten bleibt.

Wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen

Die Chitosane werden als wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen eingesetzt. In der Regel werden die Chitosane in wässrigen Mineralsäuren oder wässrigen organi-

schen Carbonsäuren gelöst oder suspendiert. Die Suspensionen der Chitosane enthalten in der Regel gelöste Anteile an Chitosanen. Als Mineralsäuren sind geeignet Salzsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure sowie Schwefelsäure, als organische Carbonsäuren seien genannt: Ameisensäure, Milchsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Brenztraubensäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Weinsäure sowie Adipinsäure. Besonders bevorzugt sind Salzsäure, Milchsäure sowie Glykolsäure. Es werden die Mengen an Säure eingesetzt, die zu einer teilweisen bis vollständigen Lösung des Chitosans benötigt werden. Üblicherweise sind dies 10^{-4} bis 10^{-2} mol Säuregruppen pro g Chitosan, insbesondere $1 - 3 \times 10^{-3}$ mol Säuregruppen / g Chitosan.

In der Regel wird eine 0,1 bis 15 Gew.-%ige wässrige Lösung bzw. Suspension eingesetzt, bevorzugt ist eine 0,5 bis 10 Gew.-%ige, insbesondere eine 1,0 bis 5,0 Gew.-% und insbesondere eine 1,5 bis 2,5 Gew.-%ige wässrige Lösung bzw. Suspension. Dabei hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Konzentration der wässrigen Lösung und/oder Suspension so einzustellen, daß die Lösung bzw. Suspension eine Viskosität im Bereich von 1000 bis 100 000 mPas (gemessen nach Brookfield, Temperatur von 20 °C) aufweist. Insbesondere eine Viskosität im Bereich von 10 000 bis 40 000 mPas, vorzugsweise im Bereich von 15 000 bis 35 000 mPas hat sich als vorteilhaft erwiesen. Handelt es sich um eine Suspension, die in der Regel gelöste Anteile enthält, so kann es vorteilhaft sein, die Suspension zu homogenisieren, um die gewünschte Viskosität zu erhalten. Hierzu eignen sich prinzipiell alle bekannten Methoden der Homogenisation, z.B. unter Einsatz von Kolloidmühlen oder Spalthomogenisatoren. Als besonders vorteilhaft hat sich der Einsatz einer Kolloidmühle zur Herstellung der homogenisierten Suspensionen erwiesen. Die Homogenisation erfolgt in der Regel bei Temperaturen im Bereich von 0 bis 100 °C, insbesondere bei 30 bis 65 °C. Die wässrige Lösung bzw. homogenisierte Suspension hat in der Regel einen pH-Wert im Bereich von 1,0 bis 7,5, insbesondere im Bereich von 4,5 bis 6,5.

Fällungsmittel

Als Fällungsmittel im Sinne der Erfindung sind prinzipiell alle Stoffe geeignet, die den pH-Wert der wässrigen Lösung bzw. homogenisierte Suspension erhöhen. Geeignet sind hierfür wässrige Lösungen von Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Hydrogenphosphaten und Hydroxiden der Alkali- und Erdalkalimetalle, Ammoniak und organischen Stickstoffbasen. Als organische Stickstoffbasen sind beispielsweise Triethylamin, Triethanolamin oder Tetraalkylammoniumhydroxide geeignet. Die wässrigen Lösungen der Fällungsmittel werden üblicherweise in einer Konzentration von 5 bis 20 Gew.-%, insbesondere von 7 bis 16 Gew.-%, eingesetzt. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird als Fällungsmittel eine wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung

eingesetzt, insbesondere eine 7 bis 16 Gew.-%, bevorzugt eine 7 bis 9 Gew.-% wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung.

Die vorliegende Erfindung umfaßt die Erkenntnis, daß über das Verhältnis von Fällungsmittel (Base) zu vorliegender Säuremenge die mechanischen Eigenschaften des Endproduktes beeinflusst werden können: wird eine vollständige Ausfällung des Chitosans gewünscht, wird eine zur eingesetzten Säuremenge äquimolare Menge an Base eingesetzt (in der Regel 0,8 – 1,2 mol Base : 1 mol Säure, insbesondere 0,9 – 1,1 mol Base : 1 mol Säure, und insbesondere 1 mol Base : 1 mol Säure). Sind die Anforderungen an die mechanischen Eigenschaften des Endproduktes geringer, kann eine nur teilweise Ausfällung mit weniger als der äquimolaren Menge an Base durchgeführt werden. Ist eine hohe Alkalität im Endprodukt erwünscht, kann ein molarer Überschuß an Base eingesetzt werden.

Durch die Behandlung mit dem Fällungsmittel wird der pH-Wert der wässrigen Lösung bzw. homogenisierten Suspension der Biopolymere in der Regel auf einen pH-Wert von 5,0 bis 14 eingestellt, insbesondere auf einen pH-Wert von 7,0 bis 8,5.

Entwässerung

Die vorliegende Erfindung schließt die Erkenntnis ein, daß durch die Wahl der Methode der Entwässerung sowie durch die Parameter der jeweils gewählten Methode die mechanische Stabilität des Endproduktes beeinflusst werden kann.

Geeignete Methoden der Entwässerung sind beispielsweise die Lufttrocknung, die Vakuumtrocknung, insbesondere bei Temperaturen von 20 bis 100 °C oder über 100 °C, sowie die Gefriertrocknung.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird zur Entwässerung die Gefriertrocknung eingesetzt.

Als besonders geeignet hat es sich erwiesen, der Entwässerung einen Einfrierschritt voranzustellen. Dies ist insbesondere in der Kombination mit der Gefriertrocknung vorteilhaft. Die vorliegende Erfindung umfaßt die Erkenntnis, daß die durch das Ausfällen der Fasern erzeugte Struktur, die durch den Einfriervorgang fixiert wird, bei der Entwässerung in Form der Gefriertrocknung im wesentlichen erhalten bleibt. Hierzu wird die auf die gewünschte Viskosität eingestellte und mit Fällungsmittel vermischte Suspension unter Berücksichtigung der angestrebten geometrischen Form bei Temperaturen unterhalb des Gefrierpunkts eingefroren. Die Art und Weise der Durchführung

des Einfriervorgangs hat einen großen Einfluß auf das Erscheinungsbild und die Struktur des nach der Gefriertrocknung entstehenden Schwamms. So gilt z.B. je schneller der Einfriervorgang ist, desto feinporiger und gleichmäßiger wird der nach der Gefriertrocknung entstehende Schwamm. Das Einfrieren kann in üblichen Einfrierbädern oder auch in Kälteschränken unter Verwendung von verflüssigten Gasen, insbesondere flüssigem Stickstoff, als Kältemedium vorgenommen werden. Eine Zwischenlagerung der eingefrorenen Suspension bis zu mehreren Tagen oder Wochen ist prinzipiell möglich und hat keinen nachteiligen Einfluß auf die Qualität des Endprodukts.

Die Gefriertrocknung wird nach dem Stand der Technik durchgeführt, wie er beispielsweise von G.-W. Oetjen in **Gefriertrocknen, Wiley-VCH Verlag, 1997, 1. Auflage, Weinheim** zusammengefaßt ist. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die Gefriertrocknung so durchzuführen, daß das gefrorene Material zu keinem Zeitpunkt an keiner Stelle an- oder auftaut. Unter wirtschaftlichen Aspekten hat es sich als vorteilhaft erwiesen, durch Zuführen von Energie z. B. über Strahlungswärme den Trocknungsvorgang zu beschleunigen. Zur Vermeidung von Verfärbungen ist es vorteilhaft, Temperatur in den bereits getrockneten Teilen des Produkts höchstens so weit angehoben werden, daß keine Produktschädigungen auftreten.

Herstellung der Zubereitungen

Üblicherweise werden wäßrige Lösungen bzw. Suspensionen der Chitosane, mit einem Trockensubstanzgehalt von 0,1 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 10, insbesondere 1,0 bis 5,0 Gew.-% und besonders bevorzugt 1,5 bis 2,5 Gew.-% bei einem pH-Wert von 1,0 bis 7,5, vorzugsweise 4,5 bis 6,5 durch Zugabe von anorganischen oder organischen Säuren, vorzugsweise Salzsäure, Glykolsäure und/oder Milchsäure hergestellt, wobei die Temperatur so gewählt werden sollte, daß sie die Quellung des Chitosans unterstützt. Üblicherweise liegt diese im Bereich von 0 bis 100 °C und vorzugsweise 30 bis 65°C. Die auf diesem Wege hergestellten Suspensionen enthalten neben gelöstem Chitosan auch gequollene ungelöste Teilchen. Die durch die genannten Bedingungen eingestellte Viskosität der Suspension kann die späteren mechanischen Eigenschaften der Vliese beeinflussen.

Zur Verbesserung der Elastizität im getrockneten Zustand können den Suspensionen dann Polyole und weitere Hilfs- und Zusatzstoffe zugesetzt werden. Für die mechanischen Eigenschaften der Zubereitungen hat es sich außerdem als vorteilhaft erwiesen, den Suspensionen natürliche Fasern, wie beispielsweise Lignin, Polyose, Pektin und insbesondere Cellulose, oder aber Synthesefasern wie beispielsweise Polyester, Polyamide oder deren Gemische in einer Menge von 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 10 Gew.-% zuzusetzen. Besonders empfehlenswert ist es, die Fasern der Lösung bzw. der Suspension vor der Homogenisierung hinzuzugeben. Anschließend werden die Suspensionen homogenisiert. Nach der Herstellung der wässrigen Lösungen und/oder homogenisierten Suspensionen im gewünschten Viskositätsbereich werden diese in der Regel zur Vermeidung des Einschlusses von Gasbläschen, z.B. durch Vakuum oder Ultraschall entgast.

Die Zugabe und homogene Verteilung des Fällungsmittels kann so schnell (in der Regel 1 bis 10, bevorzugt 1 bis 4 Minuten) erfolgen, daß die Ausfällung und physikalische Vernetzung des Chitosans überwiegend erst nach dem Befüllen der entsprechenden Einfrierform stattfindet. Für die Ausbildung der physikalischen Vernetzung hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, das Produkt ohne weitere Durchmischung für 10 min bis 10 Stunden, insbesondere 30 min bis 6 h ruhen zu lassen. Das Fällungsmittel kann über ein Mischungselement mit statischen und/oder bewegten Einbauten zugemischt werden. Die resultierende Suspension kann in eine der beim Endprodukt gewünschten geometrischen Form entsprechende geeignete Form gefüllt werden. Je nach gewünschter Form des Endproduktes kann es sich hierbei um Schalen, Rohre, Schläuche, Spritzen etc. handeln. Unterschiedliche Schichtdicken des Endproduktes können in Einfrierschalen durch die Füllhöhe der Suspension eingestellt werden. Für die Herstellung von Zubereitungen in Form von Vliesen, die z.B. als kosmetische Mittel oder Heilmittel oder Medizinprodukte eingesetzt werden, werden üblicherweise Schichtdicken 1 bis 100 mm, insbesondere von 15 bis 35 mm eingestellt.

Danach schließt sich üblicherweise eine Einfrierphase an, bevor die Zubereitung entwässert wird.

Die Zugabe weiterer Hilfs- und Zusatzstoffe kann sowohl vor der Zugabe des Fällungsmittels als auch zusammen mit dem Fällungsmittel erfolgen. Bevorzugt ist die Zugabe der weiteren Hilfs- und Zusatzstoffe vor der Zugabe des Fällungsmittels. Auch hier ist es von Vorteil, die Lösungen bzw. Suspensionen mit den weiteren Hilfs- und Zusatzstoffen auf eine Viskosität im Bereich von 1000 bis 100 000, vorzugsweise im Bereich von 10 000 bis 40 000 mPas, insbesondere im Bereich von 15 000 bis 35 000 mPas einzustellen, bevor das Fällungsmittel zudosiert wird.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung belädt man die vernetzerfreien Zubereitungen nach der Entwässerung mit Hilfs- und Zusatzstoffen. Hierbei werden beispielsweise kosmetische und pharmazeutische Wirkstoffe oder Aromastoffe mit speziellen Techniken auf die fertige, trockene Zubereitung nach der Gefriertrocknung aufgebracht. Dazu wird der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, auf den nach der Gefriertrocknung entstehenden Schwamm, der in dieser Ausführungsform als Trägermaterial fungiert, aufgebracht und das Lösungsmittel dann schonend entfernt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise überkritisches CO₂ oder unpolare oder polare organische Lösungsmittel, wie beispielsweise Hexan, Ethanol oder Isopropanol.

Die vorliegende Erfindung schließt die Erkenntnis mit ein, daß man in einer vernetzerfreien Zubereitung Hilfs- und Zusatzstoffe sowohl vor oder mit der Zugabe des Fällungsmittels als auch nach der Entwässerung zusetzen kann.

Hilfs- und Zusatzstoffe

Als Hilfs- und Zusatzstoffe können Stoffe eingesetzt werden, die mit den vernetzerfreien Zubereitungen kompatibel sind und die physikalischen Eigenschaften der Zubereitungen positiv beeinflussen und/oder den Zubereitungen zusätzliche Funktionalitäten verleihen. Besonders bevorzugt als Hilfs- und Zusatzstoffe sind Stoffe, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Polyolen, Emulgatoren, Fasern, Farbstoffen, Parfümöle, Aromastoffen, kosmetischen Wirkstoffen, pharmazeutischen Wirkstoffen und Lebensmittelzusatzstoffen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können in untergeordneten Mengen als weitere Hilfs- und Zusatzstoffe Ölkörper, synthetische und natürliche Kohlenwasserstoffe, Wachse, kationische Polymere, Verdickungsmittel, Siliconverbindungen, biogene Wirkstoffe, Filmbildner, Konservierungsmittel, Solubilisatoren, Strukturbildner und Schutzlösungen (Cryoprotectant agents = CPA), UV-Lichtschutzfaktoren und dergleichen enthalten.

Polyole, die im Sinne der Erfindung als zusätzliche Bestandteile der vernetzerfreien Zubereitungen in Betracht kommen, besitzen vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatome und mindestens zwei Hydroxylgruppen. Typische Beispiele sind :

- Glycerin;
- Alkylenglycole wie beispielsweise Ethylenglycol, Diethylenglycol, Propylenglycol, Butylenglycol, Hexylenglycol sowie Polyethylenglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 100 bis 1.000 Dalton;
- technische Oligoglyceringemische mit einem Eigenkondensationsgrad von 1,5 bis 10 wie etwa technische Diglyceringemische mit einem Diglyceringehalt von 40 bis 50 Gew.-%;
- Niedrigalkylglucoside, insbesondere solche, mit 1 bis 8 Kohlenstoffen im Alkylrest wie beispielsweise Methyl- und Butylglucosid;
- Zuckeralkohole mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Sorbit oder Mannit,
- Zucker mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Glucose oder Saccharose;
- Aminozucker wie beispielsweise Glucamin.

Üblicherweise werden die Polyole in Mengen von 0,1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Trockensubstanz des Chitosans eingesetzt, wobei die Verwendung von Glycerin und Polyethylenglycolen bevorzugt ist.

Als **Emulgatoren** kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- (b1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;
- (b2) C_{12/18}-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;
- (b3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;
- (b4) Alkylmono- und -oligoglycoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- (b5) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (b6) Polyol- und insbesondere Polyglycerinester wie z.B. Polyglycerinpolyricinoleat oder Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- (b7) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (b8) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C_{12/22}-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckeralkohole (z.B. Sorbit) sowie Polyglucoside (z.B. Cellulose);
- (b9) Trialkylphosphate;
- (b10) Wollwachsalkohole;
- (b11) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- (b12) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß **DE-PS 11 65 574** und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin sowie
- (b13) Polyalkylenglycole.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxyierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/ oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht. C_{12/18}-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an

Glycerin sind aus **DE-PS 20 24 051** als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

C_{8/18}-Alkylmono- und -oligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung als oberflächenaktive Stoffe sind beispielsweise aus **US 3,839,318**, **US 3,707,535**, **US 3,547,828**, **DE-OS 19 43 689**, **DE-OS 20 36 472** und **DE-A1 30 01 064** sowie **EP-A 0 077 167** bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 C-Atomen. Bezüglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

Üblicherweise werden die Emulgatoren in Mengen von 0,1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Trockensubstanz des Chitosans eingesetzt.

Als **Ölkörper** kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C₆-C₂₀-Fettsäuren mit linearen C₆-C₂₀-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C₆-C₁₃-Carbonsäuren mit linearen C₆-C₂₀-Fettalkoholen, Ester von linearen C₆-C₁₈-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C₆-C₁₀-Fettsäuren, Ester von C₆-C₂₂-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, Guerbetcarbonate, Dialkylether, Siliconöle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe in Betracht.

Als **synthetische Kohlenwasserstoffe** können z.B. hydriertes Polyisobuten (synthetisches Squalan), Polyisobuten, Polyethylen, Polypropylen eingesetzt werden. Als **natürliche Kohlenwasserstoffe** können Terpene, wie beispielsweise Squalen oder Squalan eingesetzt werden. Üblicherweise werden die Kohlenwasserstoffe in Mengen von 0,1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Trockensubstanz der Chitosane eingesetzt.

Geeignete **Verdickungsmittel** sind beispielsweise Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner höhermolekulare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon.

Geeignete **kationische Polymere** sind beispielsweise kationische Cellulosederivate, kationische Stärke, Copolymere von Diallylammoniumsalzen und Acrylamiden, quaternierte Vinylpyrrolidon/Vinylimidazol-Polymere wie z.B. Luviquat® (BASF AG, Ludwigshafen/ FRG), Kondensationsprodukte von Polyglycolen und Aminen, quaternierte Kollagenpolypeptide wie beispielsweise Lauryldimonium hydroxypropyl hydrolyzed collagen (Lamequat®L, Grünau GmbH), quaternierte Weizenpolypeptide, Polyethylenimin, kationische Siliconpolymere wie z.B. Amidomethicone oder Dow Corning, Dow Corning Co./US, Copolymere der Adipinsäure und Dimethylaminohydroxypropyldiethylentrimamin (Cartaretine®, Sandoz/CH), Polyaminopolyamide wie z.B. beschrieben in der **FR-A 22 52 840** sowie deren vernetzte wasserlöslichen Polymere, kationische Chitinderivate wie beispielsweise quaterniertes Chitosan, gegebenenfalls mikrokristallin verteilt, Kondensationsprodukte aus Dihalogenalkylen wie z.B. Dibrombutan mit Bisdialkylaminen wie z.B. Bis-Dimethylamino-1,3-propan, kationischer Guar-Gum wie z.B. Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 der Celanese/US, quaternierte Ammoniumsalz-Polymere wie z.B. Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 der Miranol/US.

Geeignete **Siliconverbindungen** sind beispielsweise Dimethylpolysiloxane, Methylphenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure-, alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können.

Unter **biogenen Wirkstoffen** sind beispielsweise Bisabolol, Allantoin, Phytantriol, Panthenol, AHA-Säuren, Pflanzenextrakte, marine Extrakte, Vitamine und Vitaminkomplexe zu verstehen.

Filmbildner sind beispielsweise Chitosan, mikrokristallines Chitosan, quaterniertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymere der Acrylsäurereihe, quaternäre Cellulose-Derivate, Kollagen, Hyaluronsäure bzw. deren Salze und ähnliche Verbindungen.

Als **Farbstoffe** können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielsweise in der Publikation "**Kosmetische Färbemittel**" der **Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie, Weinheim, 1984, S.81-106** zusammengestellt sind. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Trockensubstanz der Chitosane eingesetzt.

Als **Fasern** können sowohl natürliche Fasern als auch Synthesefasern sowie Mischungen daraus eingesetzt werden. Als natürliche Fasern eignen sich beispielsweise Lignin, Polyose, Pektin und insbesondere Cellulose, als Synthesefasern eignen sich beispielsweise Polyester, Polyamide oder deren Gemische. Vorzugsweise werden die Fasern in einer Menge von 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 10 Gew.-% eingesetzt.

Unter **Wachsen** sind natürliche oder synthetische Stoffe zu verstehen, welche bei 20°C knetbar, fest bis brüchig hart, grob bis feinkristallin, durchscheinend bis opak, jedoch nicht glasartig sind, oberhalb von 40°C ohne sich zu zersetzen schmelzen, schon wenig oberhalb des Schmelzpunktes niedrigviskos und nicht fadenziehend sind. Die im Sinne der Erfindung einzusetzenden Wachse unterscheiden sich beispielsweise von Harzen dadurch, daß sie in der Regel etwa zwischen und 50 und 90°C, in Ausnahmefällen auch bis zu 200°C, in den schmelzflüssigen, niedrigviskosen Zustand übergehen und praktisch frei von aschebildenden Verbindungen sind. Nach ihrer Herkunft teilt man die Wachse in die folgenden drei Gruppen ein: **Natürliche Wachse**, wie z.B. Candelillawachs, Carnaubawachs, Japanwachs, Espartograswachs, Korkwachs, Guarumawachs, Reiskeimölwachs, Zuckerrohrwachs, Ouricurywachs, Montanwachs, Bienenwachs, Schellackwachs, Walrat, Lanolin (Wollwachs), Bürzelfett, Ceresin, Ozokerit (Erdwachs), Petrolatum, Paraffinwachse, Mikrowachse; **chemisch modifizierte Wachse** (Hartwachse), wie z.B. Montanesterwachse, Sasolwachse, hydrierte Jojobawachse sowie **synthetische Wachse**, wie z.B. Polyalkylenwachse und Polyethylenglycolwachse. In diesem Zusammenhang ist der Einsatz von natürlichen Wachsen, speziell von pflanzlichen Wachsen bevorzugt.

Aromastoffe sind konzentrierte Zubereitungen von Geruchsstoffen oder Geschmacksstoffen, die dazu bestimmt sind, Lebensmitteln einen besonderen Geruch oder Geschmack zu verleihen. Beispiele sind Vanillin, Pfefferminzöl, Maillard-Produkte, Bananengeschmack und viele andere.

Wichtige Aromastoff-Träger sind die etherischen Öle, ferner Abmischungen einzelner, im allgemeinen synthetisch hergestellter – man spricht hier von „naturidentischen“ – Komponenten dieser Öle. Zur Zeit gibt es etwa 600 natürliche u. etwa 4200 naturidentische Aromastoffe für Nahrungsmittel, kosmetische Mittel und pharmazeutische Produkte. Als **Parfümöle** seien beispielsweise genannt Gemische aus natürlichen und synthetischen Riechstoffen. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von Blüten, Stengeln und Blättern, Früchten, Fruchtschalen, Wurzeln, Hölzern, Kräutern und Gräsern, Nadeln und Zweigen sowie Harzen und Balsamen. Weiterhin kommen tierische Rohstoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z.B. Benzylacetat, p-tert.-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Allylcyclohexylpropionat, Styralylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Ethern zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z.B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetaldehyd, Cyclamenaldehyd, Hydroxycitronellal, Lilial und Bourgeonal, zu den Ketonen z.B. die Jonone und Methylcedrylketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpeneol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Bevorzugt werden jedoch Mischungen verschiedener Riechstoffe verwendet, die gemeinsam eine ansprechende Duftnote erzeugen. Auch ätherische

Öle geringerer Flüchtigkeit, die meist als Aromakomponenten verwendet werden, eignen sich als Parfümöle, z.B. Salbeiöl, Kamillenöl, Nelkenöl, Melissenöl, Minzenöl, Zimtblätteröl, Lindenblütenöl, Wacholderbeerenöl, Vetiveröl, Olibanöl, Galbanumöl, Labdanumöl und Lavandinöl. Vorzugsweise werden Bergamotteöl, Dihydromyrcenol, Lilial, Lyril, Citronellol, Phenylethylalkohol, α -Hexylzimtaldehyd, Geraniol, Benzylacetone, Cyclamenaldehyd, Linalool, Boisambrene Forte, Ambroxan, Indol, Hedione, Sandelice, Citronenöl, Mandarinenöl, Orangenöl, Allylamilglycolat, Cyclovertal, Lavandinöl, Muskateller Salbeiöl, β -Damascone, Geraniumöl Bourbon, Cyclohexylsalicylat, Vertofix Coeur, Iso-E-Super, Fixolide NP, Evernyl, Iraldein gamma, Phenyllessigsäure, Geranylacetat, Benzylacetat, Rosenoxid, Romilat, Irotyl und Floramat allein oder in Mischungen, eingesetzt.

Als **Lebensmittelzusatzstoffe** werden Stoffe mit oder ohne Nährwert, die in der Regel weder selbst als Lebensmittel verzehrt noch als charakteristische Lebensmittelzutat verwendet werden und einem Lebensmittel aus technologischen Gründen bei der Herstellung, Verarbeitung, Zubereitung, Behandlung, Verpackung, Beförderung od. Lagerung zugesetzt werden, verstanden; wodurch sie selbst oder ihre Nebenprodukte zu Bestandteilen des Lebensmittels werden oder werden können. Einige Lebensmittelzusatzstoffe sind natürlicher Herkunft wie z.B. das Carotin aus Möhren, Chlorophyll aus grünen Pflanzen, Lecithin aus Eiern od. Sojabohnen. Andere dagegen sind rein synthetische Chemikalien wie z.B. die Azofarbstoffe Tartrazin u. Amaranth, die Antioxidantien BHA u. BHT u. die Süßstoffe Saccharin u. Cyclamat.

Unter **pharmazeutischen Wirkstoffen** sind Wirk- und Heilstoffe sowie deren Träger in den verschiedenen Arzneiformen umfaßt. Exemplarisch seien genannt Azelainsäure als Antiaknemittel oder PVP-Iod-Komplex zur Desinfektion.

Als **kosmetische Wirkstoffe** können alle Stoffe eingesetzt werden, die geeignet sind in kosmetischen Mittel eingesetzt zu werden.

Als **Konservierungsmittel** eignen sich beispielsweise Phenoxyethanol, Formaldehydlösung, Parabene, Pentandiol oder Sorbinsäure sowie die in Anlage 6, Teil A und B der Kosmetikverordnung aufgeführten weiteren Stoffklassen.

Unter **UV-Lichtschutzfaktoren** sind beispielsweise bei Raumtemperatur flüssig oder kristallin vorliegende organische Substanzen (Lichtschutzfilter) zu verstehen, die in der Lage sind, ultraviolette Strahlen zu absorbieren und die aufgenommene Energie in Form längerwelliger Strahlung, z.B. Wärme wieder abzugeben. UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher bzw. 3-Benzylidennorcampher und dessen Derivate, z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher wie in der **EP 0693471 B1** beschrieben;
- 4-Aminobenzoesäurederivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-octylester und 4-(Dimethylamino)benzoesäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäurepropylester, 4-Methoxyzimtsäureisoamylester 2-Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene);
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-isopropylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzmalonsäuredi-2-ethylhexylester;
- Triazinderivate, wie z.B. 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin und Octyl Triazon, wie in der **EP 0818450 A1** beschrieben oder Dioctyl Butamido Triazone (Uvasorb® HEB);
- Propan-1,3-dione, wie z.B. 1-(4-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion;
- Ketotricyclo(5.2.1.0)decan-Derivate, wie in der **EP 0694521 B1** beschrieben.

Als wasserlösliche Substanzen kommen in Frage:

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze;
- Sulfonsäurederivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäurederivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure und 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyliden)sulfonsäure und deren Salze.

Als typische UV-A-Filter kommen insbesondere Derivate des Benzoylmethans in Frage, wie beispielsweise 1-(4-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-tert.-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan (Parsol 1789), 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion sowie Enaminverbindungen, wie beschrieben in der **DE 19712033 A1** (BASF). Die UV-A und UV-B-Filter können selbstverständlich auch in Mischungen eingesetzt werden. Neben den genannten löslichen Stoffen kommen für diesen Zweck auch unlösliche Lichtschutzpigmente, nämlich feindisperse Metalloxide bzw. Salze in Frage. Beispiele für geeignete Metalloxide sind insbesondere Zinkoxid und Titandioxid und daneben Oxide des Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums und Cers sowie deren Gemische. Als Salze können Silicate (Talk), Bariumsulfat oder Zinkstearat eingesetzt werden. Die Oxide und Salze werden in Form der Pigmente für hautpflegende und hautschützende

Emulsionen und dekorative Kosmetik verwendet. Die Partikel sollten dabei einen mittleren Durchmesser von weniger als 100 nm, vorzugsweise zwischen 5 und 50 nm und insbesondere zwischen 15 und 30 nm aufweisen. Sie können eine sphärische Form aufweisen, es können jedoch auch solche Partikel zum Einsatz kommen, die eine ellipsoide oder in sonstiger Weise von der sphärischen Gestalt abweichende Form besitzen. Die Pigmente können auch oberflächenbehandelt, d.h. hydrophilisiert oder hydrophobiert vorliegen. Typische Beispiele sind gecoatete Titandioxide, wie z.B. Titandioxid T 805 (Degussa) oder Eusolex® T2000 (Merck). Als hydrophobe Coatingmittel kommen dabei vor allem Silicone und dabei speziell Trialkoxyoctylsilane oder Dimethicone in Frage. In Sonnenschutzmitteln werden bevorzugt sogenannte Mikro- oder Nanopigmente eingesetzt. Vorzugsweise wird mikronisiertes Zinkoxid verwendet. Weitere geeignete UV-Lichtschutzfilter sind der Übersicht von P.Finkel in **SÖFW-Journal 122, 543 (1996)** zu entnehmen.

Neben den beiden vorgenannten Gruppen primärer Lichtschutzstoffe können auch sekundäre Lichtschutzmittel vom Typ der **Antioxidantien** eingesetzt werden, die die photochemische Reaktionskette unterbrechen, welche ausgelöst wird, wenn UV-Strahlung in die Haut eindringt. Typische Beispiele hierfür sind Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Butioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosyl-rutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Superoxid-Dismutase, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z.B. Selen-Methionin), Stilbene und deren Derivate (z.B.

Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Cryoprotectant agents sind beispielsweise Zuckerlösungen wie Sucrose, Maltose o.ä., Glycerin, PVP oder auch Pufferlösungen.

Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 0,1 bis 50 vorzugsweise 0, 5 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Trockensubstanz des Chitosans - betragen.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich durch hohe Hautverträglichkeit und hohes Flüssigkeitsaufnahmevermögen aus. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft deshalb die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitungen als kosmetische Mittel, insbesondere als trockene Filme, Absorber, sowie kosmetische Masken und blutstillende Schwämme für kleine Schnittwunden z.B. verursacht durch Rasur .

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitungen als Heilmittel und/oder Medizinprodukte, insbesondere als Wundtampons, Wundverbände, Brandwundverbände, wirkstoffabgebende Verbände, Vliese und als Drug Carrier für orale Applikationen. Dabei können die erfindungsgemäßen Zubereitungen mit verschiedenen topisch anwendbaren pharmazeutischen Formulierungen beladen werden. Für orale Applikationen können die erfindungsgemäßen Zubereitungen beispielsweise als Trägerstoff z.B. für Antibiotika, Schmerzmittel und andere dienen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitungen als Lebensmittel. Unter Lebensmittel sind hierbei alle Stoffe zu verstehen, die dazu bestimmt sind, in unverändertem, zubereitetem oder verarbeitetem Zustand vom Menschen verzehrt zu werden. Hierunter sind insbesondere auch Nahrungsergänzungsmittel sowie diätetische Lebensmittel zu verstehen. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen eignen sich darüber hinaus zur Verwendung als Lebensmittelzusatzstoffe.

Beispiele

Beispiel 1

Eine Suspension aus 2 kg Chitosan (Hydagen[®]CMFP, Henkel KGaA), 98 kg Wasser und 0,346 kg L-(+)-Milchsäure wurden mittels einer Kolloidmühle solange bei einer Temperatur von 40 °C homogenisiert, bis eine Viskosität von 23000 mPas erreicht wurde. Danach wurde die Suspension auf 10 °C abgekühlt und im Vakuum entgast. Jeweils 9 kg der Suspension wurden mit 360 g einer wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat (= 8,05 Gew.-%ige wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung) für 2 Minuten gemischt und anschließend in Formen gegossen. Die Schichtdicke der Suspension in der Form betrug 22 mm. Nach einer Ruhezeit von 3h wurde die Suspension eingefroren und anschließend die gefrorenen Platten bei 80°C und 1 mbar gefriergetrocknet.

Die getrockneten Blöcke wurden anschließend auf die gewünschte Größe und Dicke geschnitten. (Dicke: 1,2 mm, Größe: 20 x 30 cm).

Beispiel 2

Eine Suspension aus 2 kg Chitosan, 98 kg Wasser, 0,292 kg Glykolsäure, 0,1 kg Cellulosefasern und 0,08 kg Emulgator PEG-30 Glyceryl Stearat (Tagat S[®], Tego Cosmetics, Goldschmidt) wurden mittels einer Kolloidmühle solange bei Temperaturen von 50°C homogenisiert, bis eine Viskosität von 26000 mPas erreicht wurde. Danach wurde die Suspension auf 10 °C abgekühlt und im Vakuum entgast. Jeweils 9 kg der Suspension wurden mit 360 g einer wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat (= 8,05 Gew.-%ige wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung) für 1 Minute gemischt und anschließend in Formen gegossen. Nach einer Ruhezeit von 30 min wurde die Suspension eingefroren und die gefrorenen Platten anschließend bei 80°C und 1 mbar gefriergetrocknet.

Die getrockneten Blöcke wurden anschließend auf die gewünschte Größe und Dicke geschnitten (Dicke: 1,5 mm, Größe 20 x 30 cm).

Beispiel 3

Eine Suspension aus 2 kg Chitosan, 98 kg Wasser, 0,7 kg Salzsäure (20 Gew.-%ig), 0,1 kg Cellulosefasern, 0,1 kg Glycerin und 0,08 kg Emulgator PEG-30 Glyceryl Stearat (Tagat S[®], Tego Cosmetics, Goldschmidt) wurden mittels einer Kolloidmühle solange bei einer Temperatur von 60 °C homogenisiert, bis eine Viskosität im Bereich von 30000 mPas erreicht wurde. Danach wurde die Suspension auf 10 °C abgekühlt und im Vakuum entgast. Jeweils 9 kg der Suspension wurden mit 360 g einer gesättigten, wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat für 4 Minuten gemischt

und anschließend in Formen gegossen. Nach einer Ruhezeit von 6 h wurde die Suspension eingefroren und anschließend bei 80°C und 1 mbar gefriergetrocknet.

Die getrockneten Blöcke wurden anschließend auf die gewünschte Größe und Dicke geschnitten (Dicke: 5 mm, Größe: 5 x 8 cm).

Viskositätsmessung

Alle angegebenen Viskositätsdaten wurden mit dem Brookfield Gerät DV1 (Spindel 4, Drehzahl 12 U/min, 20 °C) bestimmt.

Mechanische Stabilität, Wasseraufnahmefähigkeit und Benetzungszeit

Die mechanische Stabilität der nach den Beispielen 1 bis 3 erhaltenen Produkte, gemessen als Zugfestigkeit beim Bruch nach DIN 53 571, Probekörper B betrug zwischen 100 und 150 mN/mm² im trockenen Zustand und zwischen 50 und 70 mN/mm² im nassen Zustand. Die Elastizität bestimmt als Dehnung beim Bruch in % betrug zwischen 8 und 10 % im trockenen Zustand.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen haben eine Wasseraufnahmefähigkeit von ca. 20 g Wasser / g Produkt. Zur Bestimmung der Wasseraufnahme wird das Material mit entionisiertem Wasser befeuchtet und ausgewogen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen haben eine Benetzungszeit von ca. 1 – 2 min. Die Benetzbarkeit wird nach folgender Methode bestimmt: Man nimmt einen 26 mm breiten und 1,2 mm dicken Streifen der zu messenden Probe, taucht ihn an einem Ende in eine Wanne mit Wasser und spannt ihn dann auf eine waagrecht stehende Bank. Die angegebene Benetzungszeit ist die Zeit, die benötigt wird, den Streifen in der Waagrechten über eine Laufstrecke von 30 mm allein durch die Kapillarkräfte der Probe vollständig zu befeuchten.

Patentansprüche

1. Vernetzerfreie Zubereitungen, dadurch erhältlich, daß man wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen mit Fällungsmitteln versetzt und anschließend entwässert.
2. Verfahren zur Herstellung vernetzerfreier Zubereitungen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen mit Fällungsmitteln versetzt und anschließend entwässert.
3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man mittels Gefriertrocknung entwässert.
4. Verfahren nach Anspruch 2 und/oder 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 0,1 bis 15 Gew.-%ige wässrige Lösungen und/oder homogenisierte Suspensionen von Chitosanen einsetzt.
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die wässrigen Lösungen und/oder homogenisierten Suspensionen von Chitosanen einen pH-Wert von 1 bis 7,5 aufweisen.
6. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche 2 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Viskosität der wässrigen Lösungen und/oder homogenisierten Suspension von Chitosanen 1000 bis 100 000 mPas beträgt.
7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Viskosität der wässrigen Lösungen und/oder homogenisierten Suspensionen von Chitosanen 10.000 bis 40.000 mPas beträgt.
8. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche 2 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Chitosane kationisch derivatisierte Chitosane einsetzt.
9. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche 2 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Fällungsmittel einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe der wässrigen Lösungen von Hydrogencarbonaten, Carbonaten, Hydrogenphosphaten und Hydroxiden der Alkali- und Erdalkalimetalle, Ammoniak und organischen Stickstoffbasen.

10. Verfahren nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Fällungsmittel eine wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung einsetzt.
11. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche 2 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß der pH-Wert der gefällten Chitosane zwischen 5,0 und 14 liegt.
12. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß man den wässrigen Lösungen und/oder homogenisierten Suspensionen vor oder mit der Zugabe des Fällungsmittels Hilfs- und Zusatzstoffe zumischt.
13. Verfahren nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die vernetzerfreien Zubereitungen nach der Entwässerung mit Hilfs- und Zusatzstoffe belädt.
14. Verfahren nach den Ansprüchen 12 und/oder 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Hilfs- und Zusatzstoffe Stoffe einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Polyolen, Emulgatoren, Fasern, Farbstoffen, Parfümöle, Aromastoffe, kosmetischen Wirkstoffen, pharmazeutischen Wirkstoffen und Lebensmittelzusatzstoffen.
15. Verwendung der vernetzerfreien Zubereitungen nach Anspruch 1 als kosmetische Mittel.
16. Verwendung der vernetzerfreien Zubereitungen nach Anspruch 1 als Heilmittel und/oder Medizinprodukte.
17. Verwendung der vernetzerfreien Zubereitungen nach Anspruch 1 als Lebensmittel.
18. Verwendung der vernetzerfreien Zubereitungen nach Anspruch 1 als Lebensmittelzusatzstoffe.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 00/06162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C08L5/08 C08B37/08 A61K7/00 A61K47/36 A61K31/722
A23L1/056 A61L15/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C08L C08B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Week 198916 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-117701 XP002151163 "WATER SOLUBLE CHITOSAN SALT USED FOR ÜPACKING COSMETICS, ETC...-PREPD BY NEUTRALISING ACIDIC AQ. SOLN. OF CHITOSAN WITH CARBONATE" & JP 01 062302 A (NIPPON SUISAN KAISHA LTD), 8 March 1989 (1989-03-08) abstract & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 260 (C-607), 15 June 1989 (1989-06-15) & JP 01 062302 A (NIPPON SUISAN KAISHA LTD), 8 March 1989 (1989-03-08) abstract & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 9, -/--</p>	<p>1-3, 9-11, 15, 17, 18</p>



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2000

Date of mailing of the international search report

09/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mazet, J-F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat I Application No

PCT/EP 00/06162

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	28 August 1989 (1989-08-28) Columbus, Ohio, US; abstract no. 78544, "MANUFACTURE OF WATER-SOLUBLE CHITOSAN SALTS" abstract ---	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 2, 10 July 1989 (1989-07-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 12542, "CHITOSAN SPONGES AS SURGICAL DRESSINGS" XP002151162 abstract & JP 63 090507 A (UNIKITA LTD) 21 April 1988 (1988-04-21) ---	1-4,12, 14,16
X	US 4 833 237 A (KAWAMURA ET AL.) 23 May 1989 (1989-05-23) claims 1-3; examples 1,2 ---	1,2,4-6, 9
X	DATABASE WPI Week 198809 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1988-061314 XP002151164 "PURIFICN. OF CHITOSAN - BY ADJUSTING PH OF SOLN. CONTG. CHITOSAN, TO ABOUT 6, TO FORM DEPOSIT WHICH IS OPT. WASHED WITH WATER AND DISSOLVED IN ACID" & JP 63 017901 A (HIGETA SHOYU KK), 25 January 1988 (1988-01-25) abstract & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 22, 30 May 1988 (1988-05-30) Columbus, Ohio, US; abstract no. 188789, "PURIFICATION OF CHITOSAN" abstract -----	1,2,4,5, 9,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat I Application No

PCT/EP 00/06162

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 1062302 A	08-03-1989	JP 1606449 C JP 2032281 B	13-06-1991 19-07-1990
JP 63090507 A	21-04-1988	JP 2014687 C JP 7051603 B	02-02-1996 05-06-1995
US 4833237 A	23-05-1989	JP 1016420 B JP 1669674 C JP 61040337 A JP 1603305 C JP 61076504 A JP 63054285 B DE 3527482 A	24-03-1989 12-06-1992 26-02-1986 04-04-1991 19-04-1986 27-10-1988 06-02-1986
JP 63017901 A	25-01-1988	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 00/06162

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C08L5/08 C08B37/08 A61K7/00 A61K47/36 A61K31/722
A23L1/056 A61L15/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C08L C08B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE WPI Week 198916 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-117701 XP002151163 "WATER SOLUBLE CHITOSAN SALT USED FOR ÜPACKING COSMETICS, ETC...-PREPD BY NEUTRALISING ACIDIC AQ. SOLN. OF CHITOSAN WITH CARBONATE" & JP 01 062302 A (NIPPON SUISAN KAISHA LTD), 8. März 1989 (1989-03-08) Zusammenfassung & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 260 (C-607), 15. Juni 1989 (1989-06-15) & JP 01 062302 A (NIPPON SUISAN KAISHA LTD), 8. März 1989 (1989-03-08) Zusammenfassung & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 9, -/--</p>	<p>1-3, 9-11, 15, 17, 18</p>



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Oktober 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Mazet, J-F

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>28. August 1989 (1989-08-28) Columbus, Ohio, US; abstract no. 78544, "MANUFACTURE OF WATER-SOLUBLE CHITOSAN SALTS" Zusammenfassung ---</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 2, 10. Juli 1989 (1989-07-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 12542, "CHITOSAN SPONGES AS SURGICAL DRESSINGS" XP002151162 Zusammenfassung & JP 63 090507 A (UNIKITA LTD) 21. April 1988 (1988-04-21) ---</p>	1-4,12, 14,16
X	<p>US 4 833 237 A (KAWAMURA ET AL.) 23. Mai 1989 (1989-05-23) Ansprüche 1-3; Beispiele 1,2 ---</p>	1,2,4-6, 9
X	<p>DATABASE WPI Week 198809 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1988-061314 XP002151164 "PURIFICN. OF CHITOSAN - BY ADJUSTING PH OF SOLN. CONTG. CHITOSAN, TO ABOUT 6, TO FORM DEPOSIT WHICH IS OPT. WASHED WITH WATER AND DISSOLVED IN ACID" & JP 63 017901 A (HIGETA SHOYU KK), 25. Januar 1988 (1988-01-25) Zusammenfassung & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 22, 30. Mai 1988 (1988-05-30) Columbus, Ohio, US; abstract no. 188789, "PURIFICATION OF CHITOSAN" Zusammenfassung -----</p>	1,2,4,5, 9,11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internati ^{as} Aktenzeichen

PCT/EP 00/06162

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 1062302 A	08-03-1989	JP 1606449 C JP 2032281 B	13-06-1991 19-07-1990
JP 63090507 A	21-04-1988	JP 2014687 C JP 7051603 B	02-02-1996 05-06-1995
US 4833237 A	23-05-1989	JP 1016420 B JP 1669674 C JP 61040337 A JP 1603305 C JP 61076504 A JP 63054285 B DE 3527482 A	24-03-1989 12-06-1992 26-02-1986 04-04-1991 19-04-1986 27-10-1988 06-02-1986
JP 63017901 A	25-01-1988	KEINE	